

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année scolaire 1930-1931 — N° 241

L'Opothérapie placentaire

en

Médecine Vétérinaire

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 12 Février 1931

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

PAR

Jean HYPOLITE

Né le 28 Octobre 1907 à BILLY-LES-MANGIENNES (Meuse)



LYON

BOSC Frères, M. et L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

1931

L'OPOTHÉRAPIE PLACENTAIRE
en
MÉDECINE VÉTÉRINAIRE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année scolaire 1930-1931 — N° 241

L'Opothérapie placentaire

en

Médecine Vétérinaire

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 12 Février 1931

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

PAR

Jean HYPOLITE

Né le 28 Octobre 1907 à BILLY-LES-MANGIENNES (Meuse)



LYON

BOSC Frères, M. et L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

1931

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE DE LYON

Directeur..... M. CH. PORCHER.

Directeur honoraire. M. F.-X. LESBRE.

**Professeurs honoraires M. ALFRED FAURE, ancien Directeur.
M. CADÉAC.**

PROFESSEURS

Physique et chimie médicale, Pharmacie, Toxicologie..	MM. PORCHER
Botanique médicale et fourragère, Zoologie médicale, Parasitologie et Maladies parasitaires.....	MAROTEL.
Anatomie descriptive des animaux domestiques, Téra- tologie, Extérieur	TAGAND. JUNG
Physiologie, Thérapeutique générale, Matière médicale	
Histologie et Embryologie, Anatomie pathologique, Inspection des denrées alimentaires et des établis- sements classés soumis au contrôle vétérinaire...	BALL
Pathologie médicale des Equidés et des Carnassiers, Clinique, Sémiologie et Propédeutique, Jurispru- dence vétérinaire	AUGER
Pathologie chirurgicale des Equidés et des Carnas- siers, Clinique, Anatomie chirurgicale, Médecine opératoire	DOUVILLE
Pathologie bovine, ovine, caprine, porcine et aviaire. Clinique, Médecine opératoire, Obstétrique.....	CUNY
Pathologie générale et Microbiologie, Maladies micro- biennes et police sanitaire, Clinique.....	BASSET LETARD
Hygiène et Agronomie, Zootechnie et Economie rurale.	

PROFESSEUR AGRÉGÉ

Industrie et contrôle des produits d'origine animale..... TAPERNOUX

CHEFS DE TRAVAUX

MM. COLLET, JEAN-BLAIN.



EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Président : M. le Dr VORON, Professeur à la Faculté de Médecine.

Assesseurs : M. DOUVILLE, Professeur à l'Ecole Vétérinaire.

M. JUNG, Professeur à l'Ecole Vétérinaire.

La Faculté de Médecine et l'Ecole Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

Témoignage de mon amour et de
ma piété filiale.

A NOTRE JURY DE THÈSE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR VORON

Professeur à la Faculté de Médecine

Nous le remercions du grand honneur qu'il nous fit en acceptant la présidence de cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DOUVILLE

Professeur à l'Ecole Vétérinaire

Nous lui témoignons toute notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JUNG

Professeur à l'Ecole Vétérinaire

Nous le remercions pour le dévouement dont il a toujours fait preuve à notre égard.

L'OPOTHÉRAPIE PLACENTAIRE

en

MÉDECINE VÉTÉRINAIRE

Introduction

Frappé de l'importance et de la place de plus en plus grande que l'opothérapie occupe dans la thérapeutique moderne, considérant d'autre part la place minime qui est réservée à cette méthode en médecine vétérinaire, nous avons décidé, après avoir eu l'occasion d'employer les extraits placentaires en clientèle de faire notre thèse sur ce sujet si neuf et si intéressant.

Nous exposerons rapidement dans une première partie l'historique puis l'histologie et les ferments du placenta, connaissances indispensables pour la suite et la compréhension du reste du sujet.

Dans une seconde partie, nous étudierons l'action des injections placentaires, les modifications histologiques qui accompagnent ces injections. Puis nous verrons les relations qui existent entre l'action du placenta et les hormones ovariennes et surtout hypophysaires.

Nous terminerons par quatre observations personnelles, qui si elles ne nous permettent pas, par suite

de leur nombre restreint, de conclure certainement en faveur de cette méthode nous donnent cependant une indication.

Puisse ce modeste travail, vulgarisé quelque peu en vétérinaire, nous donner une méthode thérapeutique dont l'utilité n'est pas contestée mais qui cependant reste dans l'ombre.

Historique

L'opothérapie est vieille comme le monde. De tout temps, l'homme pour soulager, améliorer ou fortifier son organisme eut recours à l'ingestion d'organes pris sur des animaux sains les plus divers. Puis la crédulité aidant, il eut recours aux médications les plus bizarres, ainsi s'explique la vogue des incantations magiques que les prêtres de Delphé fabriquaient à grand renfort de paroles sybilliques et les vertus des philtres les plus invraisemblables que les sorcières de Macbeth distillaient sur la lande le soir au clair de lune.

Mais sûrement, l'alimentation carnée constitue le premier exemple d'opothérapie.

CHEZ LES PEUPLES ANCIENS

Les Hébreux employaient le fiel pour traiter les ophtalmies et l'écriture sainte rapporte que Tobie guérit la cécité de son père en lui frottant les yeux avec du fiel de poisson.

Les Chinois employaient contre les maladies de l'intestin les matières fécales desséchées. Le sang de cerf tiré de l'animal vivant guérissait les phtisiques.

Les Indous, malgré leur répugnance pour la chair animale, utilisaient le testicule de bouc comme aphrodisiaque.

Chez les Grecs, Homère raconte que Chiron le Centaure fortifiait Achille en lui faisant ingérer de la moelle de lion. Les hémoptysiques buvaient du sang de taureau.

Galien emploie le foie de loup dans la jaunisse. Les extraits d'animaux étaient si employés que Coelius Aurélianus écrivait : « D'où vient que l'on donne à ceux qui ont le haut mal de la chair de belette sèche, ou de la chair humaine ou une excroissance qui vient aux jambes des chevaux ».

Chez les Arabes, vers l'an 1000, Avicenne conseille aux nourrices les tétines de brebis ou de chèvres cuites dans leur lait.

AU MOYEN AGE

Le Moyen Age, époque grossière d'ignorance, continue la tradition des âges précédents. Il y eut même de tels abus que l'opothérapie sombra et que seules quelques merveilleuses formules survécurent. Mesué vante le foie de loup contre les maladies du foie ou un loch au poumon contre la phtisie.

Au ^{xvii}^e siècle, Libarius, Pottler, Lower découvrent et utilisent la transfusion du sang. Ils en font un tel abus et ont tant d'accidents que la cour de Rome puis le parlement de Paris décident de supprimer cette pratique. Vers la même époque, Mme de Sévigné parle d'une fameuse incantation contre les vapeurs et un peu

plus tard les extraordinaires formules de la Voisin sont vivement recherchées.

Durant le ^{xviii}^e siècle, l'opothérapie tomba complètement dans l'oubli. Ce n'est qu'en 1856 que Brown-Sequard apparut comme un hardi innovateur en jetant les bases de l'étude des sécrétions internes. Il démontra que l'extirpation des capsules surrénales détermine chez le chien des troubles infailliblement mortels, il en concluait que ces glandes devaient donc jouer un rôle considérable dans le métabolisme vital.

En 1857, Claude Bernard étudiait les fonctions du foie comme glande.

En 1869, Brown-Sequard élargissant de plus en plus ses conceptions, déclarait : « Dans les affections caractérisées par une insuffisance fonctionnelle glandulaire, on pourrait suppléer à cette insuffisance en administrant aux malades soit le tissu frais de ces glandes, soit leurs extraits ». Conception hardie pour l'époque, mais, qui depuis se trouve rigoureusement démontrée grâce aux progrès et connaissances de la physiologie moderne. Ainsi est née l'organothérapie ou pour employer l'expression de Landouzy « L'Opothérapie » [οπιος = suc].

Cette période de vogue passée, l'opothérapie re-tomba dans un moment d'oubli, toutefois, à partir de 1860, les physiologistes étudient sans relâche les hormones de toutes les glandes à sécrétion interne.

Pour le sujet qui nous intéresse, c'est Prenant qui, en 1898, étudie le corps jaune de l'ovaire, sa sécrétion, son rôle dans la fixation de l'œuf.

Puis, en 1901, Ancel et Bouin ont examiné en détail

le rôle du corps jaune dans le développement des caractères sexuels femelles (mamelle).

Villemin, en 1908, précise le temps de succession du corps jaune et du follicule dans le cycle menstruel.

En 1923, Allen et Doisy étudient l'activité du liquide folliculeux. Puis en 1924, Courrier reprend la même étude.

En 1925-1926, Brouha et Simonet font de nombreuses expériences sur toute femelle concernant l'activité du liquide folliculaire.

Zondek puis Allen cherchant l'hormone ovarienne la retrouvent dans le corps jaune puis dans le placenta.

Steinach, en 1925, rapporte les effets obtenus sur des souris séniles par injection de ces hormones, il affirme avoir obtenu un rajeunissement, les ovaires ont repris leur fonction.

Enfin, en 1928, Champy et Gley publient les résultats de leurs expériences qui semblent alors nous fixer complètement sur l'activité des hormones sexuelles femelles.

Nous retrouverons d'ailleurs dans le chapitre concernant les injections d'extraits placentaires la liste des auteurs ayant étudié cette question.

Histologie du Placenta

Chez l'homme, les rongeurs, les carnivores l'épaisseur de la muqueuse utérine se divise en trois couches:

1° Une couche profonde renfermant une partie des glandes permanentes.

2° Une couche moyenne d'aspect homogène formée de conjonctif embryonnaire.

3° Une couche superficielle revêtue d'un épithélium simple, cubique et formée de conjonctif embryonnaire parcouru de capillaires. Les glandes viennent déboucher dans cette couche. La vascularisation s'accroît de plus en plus grâce à un développement des capillaires. L'ectoderme chorial formé d'une assise de cellules cubiques s'unit à la muqueuse utérine, la pénètre de nombreux bourgeons d'où va procéder l'ectoplascenta. Ce plasmode végétant devient de plus en plus pénétrant, de telle sorte qu'il n'y a pas seulement engrènement de villosités mais mélange intime de tissus maternels et fœtal en contact. Quand arrive l'accouchement, il y a nécessairement déchirure de la muqueuse utérine et chute d'une portion de cette muqueuse (caduque).

Chez les solipèdes, les porcins, les ruminants : La muqueuse utérine présente toujours les trois couches précédentes, mais le placenta s'établit suivant un autre mode histologique. Des villosités choriales se forment et pénètrent dans les intervalles de saillies analogues produites sur la muqueuse utérine. En somme, il n'y a qu'un engrènement des parties opposées sans empiètement des unes sur les autres. Elles ne font que se séparer au moment du part, il n'y a pas de caduque.

En résumé, quand le placenta occupe toute la surface de l'œuf les villosités choriales sont basses et ne s'engrènent pas profondément dans la muqueuse utérine. Si, au contraire, le placenta est cotylédonaire, les villosités sont beaucoup plus saillantes, les engrènements plus profonds.

Enfin, si le placenta est localisé sur une zone ou un disque il n'y a pas seulement développement considérable des villosités choriales et des capillaires utérins mais aussi bourgeonnement de l'ectoderme fœtal.

Physiologie du Placenta

Le placenta possède une double fonction : a) Il isole l'organisme maternel de l'organisme fœtal; b) Il permet les échanges de l'un à l'autre.

C'est par le placenta que le fœtus respire, se nourrit, excrète la plus grande partie de ses déchets. Toutefois, toutes les substances ne sont pas aptes à passer à travers le placenta. Ainsi les particules solides de matières insolubles ne franchissent jamais la barrière placentaire.

Enfin nous savons (Loi de Davaine) que les microbes ne franchissent pas le placenta. Nous savons cependant aujourd'hui que cette loi comporte des exceptions. Certains auteurs prétendent que ce passage se fait grâce à des lésions placentaires qui permettraient le passage des micro-organismes. Aujourd'hui nous admettons que même sans lésions le passage peut exister pour certaines espèces d'agents pathogènes.

En ce qui concerne les colloïdes, on admet qu'aucun d'eux ne franchit l'ectoderme placentaire.

Les molécules de cristalloïdes (CINa), les acides aminés passent à travers le placenta. Comment s'effectue ce passage ? Nous nous trouvons ici en présence de deux théories.

D'après la théorie vitaliste, il ne faut pas considérer le placenta comme un simple filtre, mais comme un organe glandulaire au niveau duquel l'osmose le cède en importance aux autres phénomènes. C'est ainsi que la molécule d'albumine serait dissociée par une protéase, et nous verrons plus loin, en étudiant les ferments du placenta, que nombre d'auteurs concluent qu'ils sont les agents de la fonction placentaire.

D'après la seconde théorie, théorie mécanique, les échanges se font par diffusion, ils seraient régis par les lois de la tension osmotique. A l'appui de cette thèse, il faut rappeler l'expérience de Nicloux sur la diffusion de l'alcool de la mère au fœtus, proportionnellement au temps et ceci jusqu'à équilibre.

Il est bien difficile de se faire une idée ferme sur ces deux théories, il est d'ailleurs possible pour certains auteurs que la fonction placentaire n'ait pas toujours le même type.

RESPIRATION PLACENTAIRE. — « Le fœtus respire dans le sang maternel par son placenta, comme le poisson par ses branchies » (Vesale).

Le besoin d'oxygène est minime pour la vie du fœtus, celui-ci, en effet, perd peu de chaleur et fait peu de mouvements. On sait également que le fœtus survit un instant après la mort de la mère, ceci prouve donc que la consommation d'oxygène est infime. L'anhydride carbonique passe en sens inverse du sang fœtal au sang maternel. En résumé, le sang maternel plus riche en oxygène cède ce gaz au sang fœtal qui lui, plus riche en Co^2 , le cède au sang maternel. Tout se

réduit en somme à une différence de tension de deux gaz.

NUTRITION DU FOETUS. — L'eau filtre à travers le placenta, eau nécessaire aux réactions biochimiques d'assimilation.

Nous avons vu que les sels passent à travers le placenta, et l'on sait que dans le sang et les tissus du fœtus on rencontre les mêmes sels que dans l'organisme maternel et dans des proportions comparables. Pour les sucres, même chose que pour les sels, le passage se fait par diffusion de la mère au fœtus : l'augmentation artificielle du taux de la glycémie chez la mère provoque une augmentation de la glycémie fœtale.

Les graisses ne semblent pas passer à travers le placenta, ce n'est que vers le septième mois que les réserves de graisses et de lipoïdes se trouvent dans le sang fœtal. Les graisses du fœtus proviennent vraisemblablement de synthèses faites par lui-même aux dépens de ses hydrates de carbone.

Au fur et à mesure que la gestation avance, le fer diminue dans l'organisme maternel, le nouveau-né s'enrichit de cette substance et à sa naissance, il en est particulièrement riche. La façon dont se fait le passage du fer est très mal connue, il passerait à la faveur d'une érythrolyse dont nous ne connaissons ni le siège, ni les produits de dissociation.

Les bases organiques passent facilement par diffusion, il en serait de même des alcaloïdes végétaux (morphine, quinine).

Un mot maintenant des toxines microbiennes, un grand nombre passent facilement de la mère au fœtus ainsi que l'expérimentation et l'observation le démontrent. On sait, en effet, qu'après des injections de toxines à la mère, on trouve chez les nouveau-nés les lésions rappelant celles de la mère. De plus, après certaines maladies infectieuses le jeune possède une certaine immunité de durée variable.

PASSAGE DES HORMONES. — Il est démontré que les hormones traversent facilement le placenta. De nombreuses expériences le prouvent. Lafon ayant enlevé le pancréas à une chienne près de mettre bas, constate l'absence de glycosurie qui normalement devait se produire. Après la mise bas, la glycosurie apparaît. Il en conclut donc que la sécrétion du pancréas des petits a suffi pour empêcher cette glycosurie.

Ferments du Placenta

Les recherches sur les ferments du placenta sont assez récentes, les auteurs d'ailleurs ne sont pas d'accord sur tous ces ferments.

Ils furent d'abord étudiés par Hofbauer, Bugell, Liepmann, puis par Chanin et Goupil et récemment par Lob et Higuchi.

Ces derniers auteurs ont trouvé : une catalase, une oxydase, une glycogénase, une lévulase, une invertase, une protéase qui hydrolyse la molécule d'albumine jusqu'au stade tyrosine si le placenta est frais et seule-

ment jusqu'au stade peptone si le placenta est sec. En plus, pour Hofbauer, il y aurait une aldéhydase des amidases transformant en ammoniacque le groupe NH^2 des acides aminés.

Il n'y aurait pas de lactase, ni de lipase, ce qui semble confirmer la théorie d'après laquelle la graisse ne passe pas de la mère au fœtus mais qu'elle provient vraisemblablement de synthèses faites par lui-même aux dépens de ses hydrates de carbone.

Frank extrait par les solvants habituels des lipoïdes une substance thermostable qui en injection augmente le volume de l'utérus.

Schroeder a extrait par des dissolutions successives dans l'éther, l'acétone, et l'alcool une substance analogue à la cholestérine qui détermine l'hypertrophie des muscles et des muqueuses utérines et vaginales.

Abderhalden prétend que les albumines du placenta se comporteraient comme des albumines étrangères vis-à-vis de l'organisme maternel et détermineraient la formation de ferments digestifs nombreux, spécifiques pour le tissu placentaire.

Le pouvoir protéolytique du tissu placentaire serait considérable. Des parcelles choriales digèrent la gélatine ou des plaques de sérum. Cette réaction existe dès le début de la gestation, ce ferment est sécrété par la couche de Langhans.

Enfin, on aurait extrait du placenta une substance qui aurait un pouvoir ocytotique assez puissant, que l'on trouve dans le sang lors de l'accouchement et qui disparaît dans les heures qui suivent.

De tout ceci, il résulte que l'étude des ferments pla-

centaires est loin d'être terminée, que la question est fort controversée et qu'il nous échappe bien des données quant au mode d'action de ces ferments.

Résultats d'Inoculation d'extraits Placentaires

De nombreux auteurs ont étudié la question de l'activité des extraits placentaires. Pendant longtemps une certaine confusion et de nombreuses contradictions ne permettaient pas de donner une valeur probante à ces observations. Aujourd'hui, grâce aux travaux d'Allen et Doisy; puis de Simonet et Brouha et enfin de Champy et Gley, il semble que l'on soit fixé.

En 1905, Halban avait montré que le développement de la glande mammaire dépend des substances produites par les ovaires mais beaucoup plus abondamment par le placenta. On déclanche alors des phénomènes de croissance de la mamelle, la sécrétion lactée n'apparaîtrait toutefois qu'après l'élimination du placenta.

Aschner observe après l'injection d'extraits d'ovaires et surtout de placenta, une hyperémie et hémorragie intra-utérine. Sous l'influence de l'hyperémie, on a l'impression d'un accroissement des follicules, les œufs montrent des phénomènes de dégénérescence.

Pour Fellner, il y aurait augmentation de volume de l'utérus, les parois seraient épaissies, l'hyperémie assez marquée. Dans la glande mammaire augmentation des acini avec sécrétion de liquide trouble qui n'aurait pas les caractères du lait.

Sur les animaux castrés Okynczyc arrêta l'atrophie de l'utérus par injection d'extraits de placenta. Ce dernier auteur injectait la chorine.

Pour Schönfeld, au contraire, il n'y aurait aucun changement dans les glandes mammaires après injection d'extraits placentaires qu'il trouve au contraire toxiques.

Pour Champy et Gley, il y aurait des phénomènes de croissance intense dans l'utérus : mitoses des glandes, les glandes du col renfermeraient une sécrétion abondante avec développement de cellules basales. Le pis croît énormément. La glande mammaire serait congestionnée. Le développement de la mamelle serait au moins égal à celui observé chez la femelle gravide.

Nous voyons donc par cet exposé sommaire, que la question de l'activité des extraits placentaires a évolué lentement. Il ressort de ce qui précède, deux faits essentiels : provocation de congestion intra-utérine d'une part, croissance des glandes mammaires d'autre part. Pour nous faire une idée exacte, nous allons reprendre les expériences d'Allen et Doisy sur femelles castrées, puis sur femelles normales et nous étudierons les processus histologiques qui aboutissent aux résultats que nous n'avons fait qu'enregistrer sommairement.

INJECTIONS SUR FEMELLES CASTRÉES. — Remarquons tout d'abord, et contrairement à ce que l'on peut penser, que l'utérus des cobayes comme celui de toutes nos femelles domestiques ne subit pas après castra-

tion une régression de volume totale, d'autre part cette régression n'est pas constante et varie avec les sujets. Allen et Doisy poursuivent sur ces femelles leurs injections pendant seize jours.

Après la première injection (24 h.), on observe souvent rien, parfois cependant, une légère congestion de la muqueuse vaginale.

Après cinq jours, on observe une croissance incontestable de l'utérus marquée par des mitoses dans l'épithélium superficiel et dans les glandes utérines. Les cellules endothéliales sont gonflées, il y aurait de nombreux vaisseaux en voie de formation qui se dirigeraient vers la muqueuse utérine. La multiplication des cellules musculaires paraît se faire par clivage.

Le vagin est déjà transformé, dans les couches profondes, il y a également mitose. Les cellules sont stratifiées à la base de la couche muqueuse (Phénomène d'Allen et Doisy, puis de Courrier).

La glande mammaire a augmenté de volume. Après dix à douze injections, les phénomènes s'accroissent. Le vagin perd sa couche muqueuse primitive et desquamée en lames cornées. Il y a toujours croissance mammaire s'accompagnant de congestion.

INJECTIONS SUR FEMELLES NON CASTRÉES. — Répétons encore les injections précédentes pendant seize jours.

Après vingt-quatre heures, on observe rien ou des modifications minimales (congestion de la muqueuse vaginale).

Après cinq jours, augmentation de volume de l'uté-

rus. Ce qui frappe surtout, c'est la congestion de l'organe, elle atteint son maximum vers le septième jour. Cette congestion est plus faible dans le vagin. Dans la mamelle, il y a une vaso-dilatation considérable qui accompagne une croissance rapide.

Après seize jours, malgré la dose employée, les phénomènes en restent à peu près au degré qu'ils ont atteint, c'est-à-dire que le vagin reste au stade kératinisé, que la mamelle a décuplé de volume, que l'utérus a augmenté de volume et s'est épaissi.

MODIFICATIONS HISTOLOGIQUES APRÈS CES INJECTIONS.

a) *Mamelle*. — Sur la mamelle, les modifications histologiques sont peu visibles. Rappelons que ce qui a surtout frappé c'est la croissance considérable de cet organe. Au début des injections, la croissance de la mamelle se manifeste par un aspect bourgeonnant des acini avec leurs deux couches de cellules. Pas de mitoses mais des noyaux tassés donnant des images de clivage. Les canaux galactophores se développent par le même processus.

Après les injections prolongées, le tissu péri-acineux se gonfle, les cellules deviennent plus grandes. Les acini se tassent, se serrent au lieu d'être épars dans le tissu adipeux. C'est la modification la plus nette.

b) *Muqueuse utérine*. — Ce n'est que vers le cinquième jour des injections que les phénomènes de multiplication apparaissent. Ce qui frappe tout d'abord, ce sont les vaisseaux néoformés très reconnaissables à leur endothélium qui traverse tout le muscle pour se

diriger vers la muqueuse. Le muscle croît également, les fibres paraissent se multiplier par clivage.

Après un temps plus long, des amas de cellules muqueuses apparaissent dans l'épithélium utérin. Le muscle et les glandes sont alors très développés.

c) *Col du vagin*. — Les injections provoquant une hypersécrétion considérable, il y a multiplication des cellules sécrétantes. On observe même une stratification des noyaux basaux. Les autres modifications sont les mêmes que pour le vagin.

d) *Vagin*. — Le phénomène de la stratification du vagin étudié par Courrier est le prélude d'une croissance épithéliale intense qui aboutit à la stratification avec desquamation cornée (Allen et Doisy).

La kératinisation des cellules paraît être un phénomène automatique qui apparaît dès que les assises épithéliales ont atteint une certaine épaisseur. Remarquons que cette desquamation cornée caractérise la période de rut.

Action du Placenta sur l'ovaire

Grâce aux expériences de Champy et Keller, il semble que l'on soit fixé sur l'action du placenta vis-à-vis de l'ovaire. Après avoir fait à des cobayes jeunes et impubères des injections de placenta après huit ou dix jours, ils constataient que les follicules s'atrésiaient, les thèques se gonflaient, il y avait apparition de corps jaunes. Poussant leur expérience plus loin, ces mêmes auteurs décident d'opérer ainsi : Une cobaye impubère est castrée d'un côté, puis on lui injecte du placenta. Après dix jours l'animal est sacrifié. On trouve alors l'autre ovaire hypertrophié (ici, rien à dire, il s'agit de l'hypertrophie compensatrice), l'utérus est volumineux (nous avons décrit ce phénomène précédemment). La comparaison des deux ovaires montre que le premier renfermait quelques follicules jeunes et des follicules atrésiques assez nombreux. Le second renferme des corps jaunes, des follicules plus gros, de nombreux follicules dont la thèque est gonflée.

Il semble donc que le placenta agit sur l'ovaire, y provoque une réaction que l'hypertrophie compensatrice ne suffit pas à expliquer. Reste à savoir quelle est la substance qui agit ainsi sur l'ovaire ?

Jusqu'à présent nous ne la connaissons pas. Toutefois, il convient de signaler que l'expérience précédente explique et concorde avec un phénomène gravidique important : la persistance du corps jaune dans l'ovaire.

Relation entre l'hypophyse et le Placenta

Dans le chapitre précédent, nous avons vu le rôle que le placenta jouait vis-à-vis de l'ovaire. Nous avons remarqué que le placenta a réagi sur l'ovaire en y provoquant simplement une réaction lutéinique, réaction qui n'explique nullement la diversité des temps de retour des périodes œstrales. Il faut donc rechercher ailleurs la cause de ce cyclisme variable de l'ovaire, nombre d'auteurs l'ont cherchée surtout dans la sécrétion de l'hypophyse.

Aschner, en 1912, montre que l'extirpation de l'hypophyse amenait sur des chiennes impubères une atrophie des glandes interstitielles, les follicules mûrissent quelques mois plus tard que chez les femelles normales. Le rut est rudimentaire, la congestion utérine faible, la grossesse ne se produit pas.

Evans et Long ont introduit des fragments de *lobe antérieur* dans le péritoine de rates. Après plusieurs mois, ils notent une hypertrophie lutéinique des ovaires. Le cycle œstrial est arrêté ou ralenti. Ces derniers travaux furent repris en 1927 par Zondek et Ascheim. Pour ces auteurs, c'est seul le *lobe antérieur de l'hypophyse* qui aurait une influence sur la maturation des follicules dans l'ovaire. Ils utilisent pour leurs expé-

riences des souris impubères non castrées et montrent qu'après implantation du lobe antérieur de l'hypophyse dans le péritoine, il y a dans les ovaires maturation des follicules et formation de corps jaunes. Le lobe antérieur de l'hypophyse contient donc l'hormone sexuelle principale qui stimule l'ovaire et par cette voie déclanche les phénomènes du rut.

Si nous comparons donc l'action du placenta sur l'ovaire avec l'action de l'hormone du lobe antérieur de l'hypophyse, nous constatons :

1° Le placenta réagit sur l'ovaire en y provoquant l'apparition de corps jaunes et de nombreux follicules dont la thèque est gonflée et chargée de graisses.

2° Le lobe antérieur de l'hypophyse ralentit et régularise le cycle œstral. D'autre part, il y a également dans les ovaires maturation des follicules et formation de corps jaune. Le lobe antérieur de l'hypophyse tout en régularisant le retour des périodes œstrales stimule donc l'ovaire et par cette voie déclanche les phénomènes du rut.

Nous avons donc pensé que grâce à l'association des extraits placentaires et hypophysaires nous pourrions agir et sur l'ovaire et sur le cycle des périodes œstrales. L'association des extraits précédents permettrait donc de lutter contre la nymphomanie, trouble qui chez nos animaux domestiques ne se traite que par l'ovariotomie.

MODE D'ACTION DU PLACENTA.

Nous avons vu précédemment que c'est Halbau qui, le premier, avait montré que le développement de la

glande mammaire dépend des substances produites tantôt par les ovaires, et abondamment par le placenta. Il remarque également que les substances produites dans les deux organes sont analogues, mais la sécrétion lactée n'apparaît qu'après l'élimination du placenta. Le fait que le placenta l'inhibe ressort d'une observation de Vandescal. Dans un cas de superfétation avec accouchement de deux fœtus à quarante jours d'intervalle, la lactation manquait après le premier accouchement.

Champy cite une observation de Brindeau qui a vu la lactation faire totalement défaut après élimination d'un fœtus par laparotomie dans une grossesse extra-utérine le placenta n'ayant pu être extrait.

Ceci nous renseigne sur la nature de l'inhibition placentaire vis-à-vis de la lactation : tant que la substance provoquant la croissance de la glande est présente, la sécrétion est impossible, quand elle disparaît la sécrétion s'établit soit automatiquement soit sous l'influence de substances existant dans l'organisme sous un état quelconque. Le développement du pis s'accompagne de croissance rapide de l'épithélium superficiel où l'on trouve de nombreuses mitoses.

Nous concluerons donc de ces observations que pour l'emploi des extraits placentaires dans le but d'augmenter la sécrétion lactée, il faut tout d'abord s'assurer que le placenta a été évacué ou extrait, chez la femelle qui vient d'accoucher.

D'autre part, les extraits placentaires seront utilisés pendant une huitaine, puis il faudra arrêter leur administration, c'est seulement alors que la sécrétion lactée augmentera.

Dans un chapitre précédent, nous avons également vu l'action du placenta sur l'ovaire, nous n'avons aucune notion sur la substance qui réagit ainsi sur l'ovaire. Les substances actives au point de vue hormonal représentent des masses trop petites pour marquer d'un cachet spécial les cellules qui les élaborent ou les transforment.

Un point reste à trancher : les extraits placentaires ou autres agissent-ils par voie buccale ? Pour nombre d'auteurs, en effet, les hormones seraient digérées par les sucs digestifs. Thorrel, Powers, Varley et de Frates dans une série d'expériences faites sur des singes, nous montrent qu'il n'en est rien, mais que l'action par voie buccale est beaucoup moins efficace que par voie sous-cutanée, cela dans le rapport de 5 à 1 environ.

Dans une première série d'expériences, Thorrel donne de l'amniosine à la sonde œsophagienne à 64 guenons ayant subi l'ovariectomie. 33 seulement sur les 64 présentent les phénomènes qui accompagnent d'habitude l'administration de ces hormones. Ces 64 sujets recevaient cependant chacun 400 unités Allen-Doisy.

Dans une seconde expérience, Thorrel fait des injections sous-cutanées d'amniosine. Sur 23 singes, 11 présentent les phénomènes cherchés et cependant ils ne recevaient que 68 unités Allen-Doisy.

Nous voyons donc l'intérêt qu'il y aurait pour nous à recourir à l'administration par voie sous-cutanée de nos extraits. Les résultats obtenus seraient autrement satisfaisants.

Observations

OBSERVATION I

*Coquette, jument, 4 ans, race ardennaise, 1 m. 62 environ,
appartenant à M. H..., à B...*

Cette pouliche, issue d'une mère médiocre nourricière, met bas le 20 avril 1930. C'est son premier produit. L'accouchement et ses suites se passent normalement. Dès la naissance on remarque que le poulain manque de lait. Il passe la plus grande partie de la journée à sucer le pis de la mère. Nous décidons d'employer alors les extraits placentaires. Nous donnons des extraits secs pendant huit jours. Au bout de ce temps le pis de la mère a doublé de volume, augmentation formidable même si l'on tient compte de la succion du petit. Nous arrêtons le traitement et après quinze jours le jeune sujet profite et dispose d'une abondante quantité de lait. Dès que la durée de l'attelée dépasse le temps ordinaire la mère perd son lait abondamment; bien que le régime alimentaire soit moins riche qu'après les jours qui suivent l'accouchement.

Les doses administrées furent :

Opo-placentine (extrait sec) pendant 4 jours 10 gr., puis seulement 5 gr. les quatre derniers jours.

OBSERVATION II

Joyeuse, jument 5 ans, de race ardennaise, au même propriétaire que la précédente. Cette jument est la sœur de celle qui figure dans l'observation I. Nous rappelons que la mère est médiocre nourricière.

L'accouchement a lieu en février 1930, tout se passe normalement. Malgré la qualité et la richesse des aliments le jeune poulain manque de lait.

L'administration d'extraits placentaires pendant huit jours nous donne les phénomènes connus quant à l'augmentation de volume du pis. Nous cessons le traitement et quelques jours plus tard le jeune poulain profite dans les mêmes conditions que précédemment.

Nous regrettons vivement que dans ces deux observations, la difficulté de traire une jument, puis de nourrir ensuite le sujet, ne nous ait pas permis de mesurer la différence de sécrétion lactée qui était sûrement appréciable.

Ici encore les doses administrées furent les mêmes que pour la jument de l'observation I.

OBSERVATION III

Génisse de 3 ans, pie noire, de race hollandaise, directement importée de Hollande à M. H..., de B...

La bête accouche en août 1930. Le pis n'est pas descendu, le jeune veau végète et le propriétaire se demande si le changement de pays n'a pas une influence directe sur la production lactée, quoique le sujet soit bien nourri. Nous décidons de recourir à l'opothérapie placentaire. Après huit jours de traitement le pis et toutes ses membranes ont décuplé de volume. Quelques jours plus tard le jeune veau laisse du lait dans le pis, chose que l'on avait pas vu depuis sa naissance.

Doses administrées : 8 gr. d'opo-placentine durant les huit jours, dans un peu de farine d'orge humectée.

OBSERVATION IV

Génisse hollandaise de 3 ans.

Toujours au même propriétaire, mais de son élevage.

L'accouchement a lieu en septembre 1930. Ici l'on ne saurait incriminer le changement de pays, ni le manque de pâturage, l'année étant tout à fait propice. Le pis est petit, mal descendu, pendant deux jours le propriétaire suralimente la bête avec des barbotages. On recourt à l'opothérapie placentaire dans les mêmes conditions et pendant la même durée que précédemment.

Les résultats ne se font pas attendre et quelques jours plus tard le veau laisse du lait.

Mêmes doses que dans l'observation III.

Nous regrettons ici de ne pouvoir publier une observation de M. R..., vétérinaire à D..., qui avait essayé la méthode sur tout un troupeau de brebis. Vu la difficulté de suivre et de reconnaître les sujets traités, nous ne pouvons enregistrer les résultats obtenus.

Il fut donné de 0 gr. 75 à 1 gr. d'opo-placentine par tête et durant huit jours.

Conclusions

De tout ce qui précède, nous pouvons conclure que :

I. — Les extraits placentaires donnent des effets analogues à ceux des extraits ovariens et même des modifications utérines et vaginales plus marquées.

II. — Le procédé de choix pour l'administration de ces extraits serait la voie sous-cutanée, l'action est plus rapide et plus parfaite que par voie buccale.

Les doses de placentine à employer sont :

Jument, vache : 20 cc. correspondant à 2 gr. 5 d'extrait sec ;

Brebis : 5 cc. correspondant à 0 gr. 75 d'extrait.

Une injection tous les deux jours et pendant huit jours.

III. — Chez nos femelles domestiques n'ayant pas suffisamment de lait pour nourrir leurs petits, l'opothérapie placentaire est recommandable. L'augmentation de lait n'est appréciable que pour le jeune, il ne faudrait donc pas voir dans cette méthode un moyen de production laitière industrielle ou économique. Enfin, il faut se rappeler que l'administration de

ces extraits ne doit se faire qu'après l'expulsion du placenta de la femelle gestante.

Par ingestion les doses d'opo-placentine (extrait sec) à employer sont :

Jument : 10 gr. pendant quatre jours, puis 5 gr. durant les 4 jours suivants ;

Vache : 8 gr. pendant huit jours ;

Brebis : 0 gr. 75 à 1 gr. pendant huit jours.

IV. — Associés à l'opothérapie hypophysaire (lobe antérieur), les extraits placentaires stimuleraient l'ovaire et surtout régulariseraient le retour des périodes œestales. Il y aurait là la base d'un traitement de la nymphomanie et de la stérilité chez nos femelles domestiques.

Vu : *Le Directeur*
de l'Ecole Vétérinaire de Lyon,
Ch. PORCHER.

Le Professeur
de l'Ecole Vétérinaire,
D^r DOUVILLE.

Vu : *Le Doyen,*
JEAN LÉPINE.

Le Président de la Thèse,
D^r VORON.

Vu et permis d'imprimer

LYON, le 3 Février 1931.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
JOSEPH GHEUSI.

Bibliographie

- ADLER. — Zur Physiologie und Pathologie der ovarialfunktion (*Arch. für gynäkologie*, 1912).
- ALLEN and DOISY. — An ovarian hormone (*Journ. of Amer. Med. Ass.*, 1923).
- ANCEL et BOIN. — Sur la fonction du corps jaune (*C. R. Soc. Biol.*, 1910).
- Sur la nature lipoïdienne d'une substance active sécrétée par le corps jaune des mammifères (*R. C. Ac. des Sciences* 1910).
- ASCHNER et GRIGORIN. — Plazenta, Foetus und Keimdrüse in ihrer Beziehung sur Milchsekretion (*Arch. für Gynaek.* 1912).
- ASCHNER. — Ueber brumstartige Erscheinungen nach subkutaner Injection von ovaral oder Plazentarextrakt (*Arch. für Gynaek.* 1913).
- BENCAN, CHAMPY et KELLER. — Recherches sur l'action des hormones ovariennes (*C. R. Soc. Biol.* 1927).
- BOIN. — Les notions nouvelles sur l'histophysiologie de l'ovaire (*Presse médicale*, 1925).
- CHAMPY et GLEY. — L'action spécifique du corps jaune de l'ovaire sur le tractus génital (*C. R. Soc. Biol.* 1927).

CHAMPY et SEABORN. — Structure de l'ovaire de la jument et son cycle évolutif en dehors de la gestation (*C. R. Soc. Biol.* 1923).

— Sur l'action quantitative de l'hormone folliculaire (*C. R. Ac. Sciences*, 1926).

CHAMPY. — *Sexualité et hormones*.

COURRIER. — Nymphomanie et ovaires kystiques (*C. R. Soc. Biol.* 1925).

— *Rut expérimental chez la femelle castrée et chez la femelle impubère*.

FELLNER. — *Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Gewebsextrakten aus der Plazenta und der weiblichen Sexualorgane auf das Genitale* (1913).

GERLINGER. — *Le cycle sexuel chez la femelle des mammifères. Recherches sur la chienne*.

HALBAN. — *Die innere sekretion von Ovarium und Plazenta und ihre Bedeutung für die Funktion der Milchdrüse* (1905).

HENRY. — *Physiologie du corps jaune* (*Gazette des Hôpitaux*, 1923).

ISCOVESCO. — Les lipoïdes de l'ovaire (*C. R. Soc. Biol.* 1912).

JUNG. — *Cours de Physiologie* (1925-1927).

LACASSAGNE et GRICOUROFF. — A propos des phénomènes de rut provoqués chez la lapine castrée par injection de liquide folliculaire (*Soc. Biol.* 1925).

LESBRE. — *Traité d'histologie*.

LOEWE. — *Die vagina als Testis das Ovarium* (1926).

OKINCZYK. — *Ueber die gegenseitigen Beziehungen einiger Duisen mit innerer sekretion* (1914).

PETIT-DUTAILLIS. — *Le facteur endocrine en physiologie gynécologique* (1925).

REITTERER. — *Evolution de l'épithélium du vagin.*

SCHICKELÉ. — Le rôle qui revient au placenta dans l'organisme maternel (*Obst.* 1925).

— *L'action biologique du corps jaune.*

SCHOENFELD. — *Experimentelle Untersuchungen über die Toxizität von Plazentalipoiden* (1921).

SIMONET et BROUHA. — Effets de l'injection d'extrait de liquide folliculaire chez les femelles pubères (*C. R. Soc. Biol.* 1925).

THOREL-POWERS-VARLEY-DE FRATES. — *Endocrinology* (1930) (*Presse médicale*, janvier 1931).

VIGNES. — *Physiologie obstétricale.*

VILLEMIN. — *Le corps jaune considéré comme une glande à sécrétion interne.*

WATRIN. — *L'Hémocrinie hypophysaire* (*R. F. endocrinologie*, 1930).

— *A propos du déterminisme de la sécrétion lactée.*

ZONDEK. — *Zur Funktion des Ovarium* (1926).

ZONDEK, BERNHARD. — *Biologische Prüfung der ovarialpräparate* (1925).

TABLE DES MATIÈRES

<i>Introduction</i>	7
<i>Historique</i>	9
<i>Histologie du Placenta</i>	13
<i>Physiologie du Placenta</i>	15
<i>Action du Placenta sur l'ovaire</i>	25
<i>Relation entre l'hypophyse et le Placenta</i>	27
<i>Observations</i>	31
<i>Conclusions</i>	35
<i>Bibliographie</i>	37
